En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr

vidéo

audio

images

liens

Face à une plainte mnésique : phénomène banal ou prodrome de la maladie d'Alzheimer ?

Stéphane Epelbaum, Bruno Dubois*

Cas clinique

Une histoire banale de plainte mnésique

M^me^ M., âgée de 70 ans, se plaint de sa mémoire depuis une bonne dizaine d'années et consulte de son propre chef, car elle s'inquiète d'une détérioration plus importante ces trois dernières années. Voici le type de troubles qu'elle rapporte : *« J'oublie ce que j'ai fait la veille ou même il y a quelques heures… Je rentre souvent dans une pièce sans savoir ce que je viens y chercher… Je ne reconnais plus un document que j'ai rédigé… Je cherche en permanence mes lunettes… J'oublie le nom des gens, même proches… Je ne sais plus si j'ai répondu à un courrier… Au cours d'un trajet proche du domicile, j'oublie où je vais. »*

Il s'agit d'une femme de haut niveau culturel, employée de banque jusqu'à sa retraite il y a 10 ans, époque à laquelle elle a fait un épisode dépressif majeur qui a bien répondu à la fluoxétine. Elle n'a pas d'autre antécédent notable. Elle vit avec son époux, a deux enfants, ne fume pas et boit de l'alcool occasionnellement. À l'examen, la patiente est en bon état général, avec une pression artérielle de 140-85 mmHg. Son score au *Mini Mental State* (MMS) est de 29/30 avec un point perdu à la répétition de la phrase. L'épreuve des 5 mots est à 10/10 (avec uniquement 2 mots rappelés en différé, mais avec une normalisation par les indices), et la batterie d'efficience frontale (BREF) à 17/18 (– 1 point aux séquences motrices). Il n'y a aucune erreur aux tests de dépistage de troubles du langage ni d'apraxie. L'examen neurologique physique est normal. Un syndrome anxiodépressif modéré est constaté lors de l'entretien psychiatrique avec un score de 20/60 à l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS).

Un bilan neuropsychologique plus complet montre une difficulté de rappel spontané d'une liste de mots (16 mots rappelés seulement sur les 48 présentés) qui se normalise lorsqu'on fournit les indices de récupération (au final, 47/48 mots). Le reste du bilan est normal. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est considérée comme normale (*v.* figure), notamment en ce qui concerne les régions temporales internes où aucune atrophie particulière n'est décelée. La biologie standard et les explorations thyroïdiennes sont négatives. Le diagnostic retenu est celui de trouble cognitif subjectif ou trouble attentionnel d'origine fonctionnelle, lié à un syndrome anxiodépressif. Un traitement par fluoxétine est prescrit à la patiente dont l'observance est bonne et qui décrit une amélioration de ses performances cognitives, avec un retour à la normale au bout de 6 mois. •

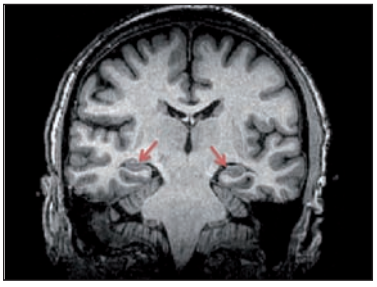

FIGURE **Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle cérébrale en coupe coronale pondérée T1 passant par les hippocampes qui ne sont pas atrophiés** (flèches rouges), ce qui constitue un argument supplémentaire pour caractériser la plainte mnésique de cette patiente comme fonctionnelle.

* Centre des maladies cognitives et comportementales, groupe hospitalier de La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France.
stephane.epelbaum@psl.aphp.fr

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

Décryptage : que signifie la plainte de mémoire ?

La plainte et les troubles cognitifs subjectifs sont un motif de consultation fréquent puisqu'il peut concerner plus de 50 % de la population après 55 ans. Le problème principal face à ce type de troubles est qu'ils peuvent résulter de nombreuses conditions pathologiques et même physiologiques, parmi lesquelles le manque de sommeil, le vieillissement cérébral « normal », la dépression, l'anxiété mais aussi des affections plus sévères, au premier rang desquelles on trouve les maladies neurodégénératives. C'est l'étude du profil mnésique en situation de test qui permet habituellement de faire la part des choses et d'opposer la maladie d'Alzheimer aux autres causes.

La mémoire épisodique est la capacité à se souvenir d'événements personnels. Il peut s'agir par exemple de son dernier repas, ses saveurs, l'heure de sa prise, la satisfaction qu'il a apportée et l'environnement dans lequel il a été consommé. Pour qu'un stimulus (quel qu'il soit : ce repas, ou plus simplement une liste de mots, de phrases ou d'images) soit mémorisé, il doit passer par trois étapes sérielles spécifiques (*v.* tableau) :

– l'enregistrement de l'information, dépendant principalement des ressources attentionnelles, qui facilite la perception du stimulus par les aires corticales sensorielles correspondantes (cortex visuel pour les images, auditif pour les sons…). Cette étape peut donc être altérée par toute affection susceptible d'interférer avec les processus attentionnels, notamment la dépression, l'âge, les troubles du sommeil, la prise de certains traitements (benzodiazépines, anticholinergiques) ;

– le stockage de l'information perçue et enregistrée qui correspond à sa transformation en une trace mnésique. Après les cortex sensoriels primaires puis associatifs, l'information est transmise aux régions temporales médiales, et en particulier à l'hippocampe, pour être prise en charge par le circuit hippocampo-mamillo-thalamique afin d'être transformé en trace mnésique. En cas d'atteinte de ce circuit, au niveau hippocampique par exemple comme dans la maladie d'Alzheimer, la transformation du percept en trace mnésique ne se fait plus, et l'on assiste alors à un vrai trouble de la mémoire épisodique ;

– la récupération de l'information. Elle nécessite la mise en place de stratégies dynamiques qui dépendent des régions corticales préfrontales. En cas de lésions frontales, de démences fronto-temporales mais aussi lors de dépression, voire au cours du simple vieillissement (où une diminution du métabolisme frontal peut être observée), les capacités de récupération spontanée de l'information sont réduites. On observe alors un déficit de rappel d'un stimulus indépendamment de tout trouble de la mémoire proprement dite.

Quels enseignements tirer de cette observation ?

Ils sont au nombre de cinq :

– une plainte de mémoire est un phénomène banal ;

– une plainte de mémoire ne signifie pas maladie d'Alzheimer ;

– une plainte de mémoire résulte le plus souvent d'un trouble attentionnel ;

– la mise en évidence d'un trouble objectif de la mémoire doit alerter ;

– il est donc nécessaire d'évaluer les performances de mémoire par des tests soit en cabinet (épreuve des 5 mots p. ex.) soit, au moindre doute, en consultation spécialisée.

Les relations mémoire-maladie d'Alzheimer récemment précisées

Dans plus de 85 % des cas, la maladie d'Alzheimer débute par un syndrome amnésique progressif et prédominant, en lien direct avec les lésions du cortex entorhinal et des formations hippocampiques. Les lésions de la maladie d'Alzheimer (en particulier les neurodégénérescences neurofibrillaires) débutent au sein de ces structures temporales internes.[1] Les troubles de la mémoire épisodique sont donc un élément essentiel du syndrome clinique de la maladie d'Alzheimer, tout au moins dans sa forme typique. Mais il faut savoir qu'un trouble du rappel est le propre de toute affection-dysfonction cérébrale s'accompagnant de troubles de la mémoire, qu'il s'agisse de démence fronto-temporale, de démence sous-cortico-frontale, de troubles attentionnels, de

TABLEAU **Processus impliqués dans la mémoire épisodique ; bases structurelles, évaluation et principales pathologies susceptibles de les affecter**

Processus	Base anatomique	Évaluation	Perturbation dans…
Enregistrement	Cortex sensoriels primaires et associatifs	Rappel immédiat abaissé	Trouble attentionnel (dépression, anxiété, iatrogénie, confusion)
Stockage	Circuit hippocampo-mamillo-thalamique	Rappel total altéré malgré les indices	Amnésie de type hippocampique (maladie d'Alzheimer, syndrome de Korsakoff, encéphalite limbique)
Récupération	Cortex préfrontal	Rappel libre altéré corrigé par les indices	Trouble dysexécutif (démence fronto-temporale, démence vasculaire, dépression, vieillissement « normal »)

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

confusion mentale, de syndrome d'apnées du sommeil, d'un syndrome anxiodépressif, de lésions vasculaires cérébrales, de prises de certains médicaments, voire d'un simple vieillissement normal…

Maladie d'Alzheimer : un phénomène clinique spécifique

L'utilisation de tests spécifiques (comme celui appelé RL/RI-16), qui contrôlent l'encodage et facilitent la récupération par l'utilisation d'indices sémantiques, permet de qualifier le trouble de mémoire et d'opposer le syndrome amnésique véritable par atteinte hippocampique des troubles de l'attention ou de la récupération. C'est ainsi que nous avons identifié et décrit le syndrome amnésique de type hippocampique,[2] défini par une performance effondrée en rappel libre (comme dans tout syndrome amnésique) mais qui ne bénéficie que de façon marginale des indices sémantiques proposés pour faciliter la récupération des items. Cette absence de normalisation lors du rappel indicé témoigne d'un défaut de stockage lié à l'atteinte hippocampique, le propre de la maladie d'Alzheimer. L'étude Pré-Al nous a permis de montrer que le syndrome amnésique hippocampique pouvait être identifié précocement, au stade prodromal de la maladie.[3]

Plus récemment, une étude allemande a montré qu'un test avec rappel indicé était, parmi tous les tests de mémoire étudiés, celui qui permettait de prédire de façon la plus certaine la présence d'une pathologie de type Alzheimer évoquée sur la présence des biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans un groupe de 185 sujets.[4]

Des biomarqueurs maintenant disponibles pour augmenter la spécificité du diagnostic

Plusieurs biomarqueurs ont été développés au cours de ces 20 dernières années qui sont associés avec une plus ou moins grande spécificité au processus pathologique lié à la maladie d'Alzheimer.

Il s'agit en particulier de marqueurs IRM comme l'atrophie d'une structure-cible spécifique, par exemple l'hippocampe, car son volume est réduit de façon significative chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, même à un stade précoce, par rapport à des témoins âgés. Ainsi, la mesure du volume de l'hippocampe et du cortex entorhinal permet de différencier les malades ayant une maladie d'Alzheimer des témoins appariés en âge avec une sensibilité et une spécificité respectives de 80-100 % et 80-95 %.[5]

Les marqueurs d'imagerie fonctionnelle visualisent des modifications dans les régions temporo-pariétales et cingulaire postérieure, qu'il s'agisse d'une hypoperfusion en tomographie d'émission monophotonique (SPECT) ou d'un hypométabolisme de ces mêmes aires dans des études en tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (TEP-FDG). Une importante méta-analyse portant sur 9 études a montré que la réduction du métabolisme dans ces aires associatives avait une spécificité et une sensibilité pour la maladie d'Alzheimer supérieures à 85 % en comparaison à des sujets témoins.[6] Cet hypométabolisme est également observé au stade prodromal.

Plus récemment, il a été montré qu'un marquage direct, *in vivo*, des lésions amyloïdes était possible grâce au TEP-scanner par un ligand marqué au carbone 11 (11C-PIB) ou au fluor 18 (le 18FAV-45 et le 18Fluoro-PIB). Ce marquage lésionnel in vivo représente une avancée majeure dans l'approche diagnostique de la maladie d'Alzheimer ; la fixation du ligand est 2 à 3 fois supérieure chez les patients atteints, même à un stade prodromal de la maladie.[7]

Des modifications du liquide céphalorachidien peuvent aussi être détectées : diminution des concentrations du peptide bêta amyloïde et augmentation de celles des protéines Tau, totales ou phosphorylées. Cette signature biologique différencie les patients atteints de maladie d'Alzheimer des sujets témoins âgés, avec une sensibilité et une spécificité entre 80 et 90 %. La diminution de concentration d'Abêta dans le liquide céphalorachidien est corrélée avec la charge amyloïde cérébrale. La concentration des protéines Tau totales est un reflet de l'intensité de la dégénérescence neuronale, celle des protéines Tau phosphorylées un marqueur plus spécifique de la pathologie neurofibrillaire. Nos résultats et les données de la littérature scientifique confirment que l'approche combinée de ces trois marqueurs du liquide céphalorachidien est efficace pour identifier des patients atteints de maladie d'Alzheimer, en particulier au stade prodromal.[8, 9]

Un algorithme diagnostique simple

La possibilité d'accéder, *in vivo*, à ces biomarqueurs a permis de faire évoluer la définition de la maladie d'Alzheimer, d'une entité clinico-pathologique vers une entité clinico-biologique.[10, 11] Aujourd'hui, et sur la base des données récentes sur les biomarqueurs, la maladie d'Alzheimer peut être définie comme une entité clinico-biologique qui repose sur : 1) un phénotype clinique spécifique, le syndrome amnésique de type hippocampique ; 2) la positivité de biomarqueurs, en particulier pathophysiologiques. Ces biomarqueurs sont des substituts de la pathologie liée à la maladie d'Alzheimer dont ils sont les témoins et la signature biologique. Ils confortent le diagnostic *in vivo,* et ce quel qu'en soit le stade de sévérité. Cette nouvelle conception de la maladie d'Alzheimer a plusieurs conséquences. En supprimant toute référence à la démence pour le diagnostic, elle rend possible l'identification de la maladie au stade prodromal, prédémentiel. La reconnaissance de la maladie au stade prodromal a dynamisé la recherche thérapeutique en autorisant l'inclusion de patients à un stade débutant, stade auquel on peut espérer que la charge amyloïde n'est pas encore trop sévère.

Il s'agit de critères de recherche. Leur applicabilité en pratique courante est encore sujette à caution, et leur validation est en cours… Ceci dit, ces critères sont maintenant utilisés dans la plupart des centres experts. Ces nouveaux critères de maladie

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

d'Alzheimer ont accompagné (ou provoqué) une nouvelle vision de la maladie, et il n'est pas douteux qu'ils s'imposeront dans la pratique courante dans l'avenir, tout au moins dans les centres ou dans les pays où les ressources technologiques seront disponibles et pour les patients chez lesquels une certitude diagnostique sera requise. •

S. Epelbaum déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (action de formation) pour l'entreprise Lundbeck.
B. Dubois déclare avoir reçu des fonds pour son institution de la part de Pfizer et Roche, et avoir travaillé dans le *Scientific Advisory Board* d'Eli Lilly.

SUMMARY **Subjective cognitive complaint. From anxiety to prodromal Alzheimer's disease?**

Subjective cognitive impairment or SCI is frequent (50% of the population after 50 years of age) and corresponds to numerous etiologies. To diagnose the etiology of a SCI, one must refer to the specific cognitive stage impaired (registration, storage, and retrieval) and use specific tests that may resolve the issue. The possibility of a neurodegenerative disorder as a cause of SCI must lead to caution. Paraclinical and complete neuropsychological testing is required as soon as this etiology is possible after an initial neurological consult.

RÉSUMÉ **Face à une plainte mnésique : un phénomène banal ou un prodrome de la maladie d'Alzheimer ?**

La plainte cognitive est fréquente (plus de 50 % des plus de 50 ans) et peut avoir diverses causes. Afin de déterminer la cause d'une plainte cognitive, le clinicien doit savoir analyser les différentes étapes successives de la mémoire épisodique (enregistrement, stockage et récupération) à l'aide de tests neuropsychologiques spécifiques dédiés à résoudre ce type de problème diagnostique. Le fait qu'une affection neurodégénérative puisse être à l'origine d'une plainte cognitive doit inciter à la prudence. Un bilan paraclinique et neuropsychologique exhaustif est nécessaire si cette cause est considérée possible au terme d'une consultation neurologique initiale.

RÉFÉRENCES

1. **Braak H, Braak E.** Neuropathologicalstageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathologica1991;82:239259.
2. **Dubois B, Albert ML.** Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? Lancet Neurol 2004;3:246-8.
3. **Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al.** Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. Neurology, 2007;69:1859-67.
4. **Wagner M, Wolf S, Reischies FM, et al.** Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. Neurology 2012;78:379-86.
5. **Lehéricy S, Delmaire C, Galanaud D, Dormont D.** Neuro-imagerie des démences. Presse Med 2007;36:1453-63.
6. **Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT.** Alzheimer disease: operating characteristics of PET. A meta-analysis. Radiology 2004;231: 73-80.
7. **Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, et al.** Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. Neurology 2011;76:1085-90.
8. **de Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al.** Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:240-6.
9. **Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H.** Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2010;6:131-44.
10. **Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.** Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007;6:734-46.
11. **Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.** Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol 2010;9:1118-27.

C'est fou le nombre d'articles
que l'on peut trouver sur **DocDoc**
à l'aide de quelques mots-clés.

Pour vos recherches, utilisez **Doc Doc**,
le fonds documentaire
de **La Revue du Praticien**.

Rendez-vous sur : larevuedupraticien.fr/docdoc

DOC
DOC!
LA REVUE DU PRATICIEN

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN